



6-4-04

JFaw

Express Mail No. **EV 346 811 082 US**

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Hans Brinch LYSTER.

Confirmation No. 7688

Application No.: 10/619,390

Group Art Unit:

Filing Date: July 14, 2003

Examiner:

For: CYANOACRYLATE COMPOSITIONS
FOR PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC
TREATMENT OF DISEASES MANIFESTING
THEMSELVES IN AND/OR DAMAGE
CUTANEOUS TISSUE

Atty. Docket No.: 81421-4029

SUBMISSION OF THREE CERTIFIED PRIORITY DOCUMENTS

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Sir:

Applicants have claimed priority under 35 U.S.C. § 119 of Danish Application Nos. DK PA 2001 00067 filed January 16, 2001, DK PA 2001 00068 filed January 16, 2001, and DK PA 2001 00264 filed February 16, 2001 in Denmark. In support of this claim, certified copies of said applications are submitted herewith.

No fee or certification is believed to be due for this submission. Should any fees be required, however, please charge such fees to **Winston & Strawn LLP** Deposit Account No. 50-1814.

Date: 6/2/04

Respectfully submitted,

Allen A. Fomucci

Allan A. Fanucci (Reg. No. 30,256)

Enclosures

**WINSTON & STRAWN LLP
CUSTOMER NO. 28765
(212) 294-3311**

NY:862513.1



Kongeriget Danmark

Patent application No.: PA 2001 00067

Date of filing: 16 Jan 2001

Applicant:
(Name and address)
Hans Brinch Lyster
Bodenhoffs Plads 17, 4.th.
DK-1430 Copenhagen V.
Denmark

Title: Medikament til behandling af virusinfektioner i humant dermatøst
eller mucøst væv.

IPC: A 61 K 31/275; A 61 K 47/16; A 61 P 17/02

This is to certify that the attached documents are exact copies of the
above mentioned patent application as originally filed.



Patent- og Varemærkestyrelsen
Økonomi- og Erhvervsministeriet

19 May 2004

Pia Petersen



EXPRESS MAIL LIST

To:
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

The following items listed below are being filed herewith with the USPTO on June 2, 2004.

Express Mail No. EV 346 811 082 US		
Attorney Docket No.	Appln. Serial No./ Patent No.	Items - Documents filed on June 2, 2004
81421-4029	10/619,390	Submission of Three Certified Priority Documents Danish Application Nos. DK PA 9001 00067, DK PA 2001 00068 and DK PA 2001 00264

*Please acknowledge receipt of these items as received by returning
the enclosed postcards with the date of receipt of June 2, 2004*

NY:868111.2



European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys
Member of FICPI and EPI
Member of DDPAF

Hans Brinch Lyster
Bodenhoffs Plads 17, 4.th
1430 København V

Modtaget

16 JAN. 2001

PVS

Deres ref.:
Vores ref.: 1.0010.01

Dato.: 16. januar 2001

**Medikament til behandling af virusinfektioner i humant
dermatøst eller mucøst væv.**

Vesterbrogade 20
DK - 1620 København V
Danmark

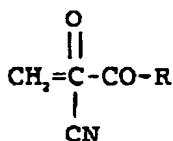
Tlf: + 45 33 24 21 21
Fax: + 45 33 24 91 21
Giro: 1 22 29 29

www.HolmePatent.dk
E-mail: holme@HolmePatent.dk
SE No.: 14 24 93 38

1

Opfindelsen angår anvendelsen af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:

5



til fremstilling af et medikament til profylaktisk eller
10 terapeutisk behandling af virusinfektioner i humant dermatøst væv eller humant mucøst væv.

Fra WO 95/00153 kendes cyanoacrylatadhesiver, som er optaget i den foreliggende ansøgning med reference. Acrylatadhesiverne
15 anvendes til at spraye eller påsmøre et større eller mindre hudområde, der er særligt utsat for friktion og/eller irritation. Friktion og/eller irritation af særligt utsatte hudområder hæmmes ved at belægge områderne med en beskyttende cyanoacrylatpolymerhinde. Herved hindres friktionskontakt med
20 de udvalgte hudområder og muligheden for, at dybe og langsomt helende læsioner opstår, nedsættes.

Fra US 5,306,490 er det kendt at belægge et hudområde med en cyanoacrylatpolymerhinde for at hindre vabeldannelse, og fra WO
25 93/25196 er det kendt at sammenlime sårkanter, der ikke eller kun vanskeligt kan sys.

Fra US 4,752,472 er det kendt at foretage en kosmetisk fjernelse af mindre urenheder og døde celler fra hudoverfladen
30 og fra især talg- og/eller fedtkirtler i huden. Cyanoacrylatadhesiv fordeles over det område, som ønskes renset. Urenhederne hæfter sig fast i polymerhinden, som efter kort tid kan trækkes af, for derved kosmetisk at fjerne urenhederne fra huds overflade.

35

Virusinfektioner i huden og i slimhinden giver ofte anledning til langvarige og tilbagevendende gener i form af f.eks. klø, prikken, blæredannelse og sårdannelser. Andre typer virus forårsager generende og skæmmende gevækster såsom vorter og 5 kondylomer.

Som eksempel på en virusinfektion af ovennævnte type kan nævnes herpes. Op gennem tiden er der gjort mange forsøg på at forebygge og behandle herpesinfektioner, men som følge af den 10 store lighed mellem de forskellige herpesvira, har det været vanskeligt at diagnosticere den ansvarlige virus.

Der er hidtil klassificeret mere end 70 forskellige herpesvira, og herpesvira er i dag årsag til en af de mest almindelige og 15 udbredte virale infektioner. Herpesinfektioner forekommer i alle sociale lag.

Herpes omkring munden skyldes vira af typen Herpes Simplex I (HSV-I), som også kan give infektioner på næsen, kinderne og 20 hagen samt i mundhulen. Herpes i genitalregionen skyldes vira af typen Herpes Simplex II (HSV-II).

En meget almindelig form for Herpes Simplex I fremkalder blærer, vesikler eller sår i huden og slimhinden ved munden 25 Sårene er ofte store, og sårskorperne sammenflydende og direkte skæmmende for patientens udseende. Herpesvirus er meget smitsom, og patienten kan ved simpel berøring let komme til at sprede infektioner til store hud- eller slimhindeområder.

30 Endnu en anden form for Herpes Simplex I fremkalder gingivostomatitis, som genkendes, som små meget smertefulde læsioner på indersiden af munden og endog i halsen.

I modsætning til Herpes Simplex I, så forekommer Herpes Simplex 35 II udelukkende under bæltestedet. Kvinder får typisk symptomer i vulva, vagina og cervix, mens mænd typisk får symptomer på

penis, især på forhuden eller på corpus, men også i de omgivende genitale områder. Direkte inokulation af virus foregår ved kontakt med inficerede sekreter eller inficerede slimhinder.

5

- Herpesvirus kan opholde sig i dybereliggende celler og forholde sig hvilende i længere perioder uden manifestation af kliniske symptomer. Herpesvirus reaktiveres ofte og ændres herunder fra en hvilende tilstand til en latent tilstand i enten aktiv vækst 10 eller replikation førende til en periodisk tilbagevendende sygdom med gentagne episoder med herpesblister i huden og den mucøse membran. Virus findes latent i de nerveganglia, som innerverer de nævnte legemsområde. Selv om både antiherpes antistoffer og leukocytter er tilstede kan periodisk 15 tilbagevendende sygdomsanfald ikke forhindres, og udbrud af herpes kommer ofte i stressede situationer, hvor de ofte skæmmende sår er en yderligere psykisk belastning for patienten.
- 20 En anden form for virus, der især angriber huden, er af typen papillomavirus, som blandt andet forårsager kondylomer. Kondylomer er små papillomer med en central kerne af sammenhængende væv, som er dækket af epithelvæv. Udbrud forekommer oftest på den mucøse membran i de extragenitale 25 regioner eller i den perianale region

Fælles for virus er, at de er anaerobe og kun kan replikere inde i en værtscelle. Virus berøver værtscellen dens genetiske materiale for at kunne replikere og spredes, og inficerede 30 celler kan forekomme i varierende grad i forskellige vævsdybder.

Virus kan ikke påvirkes af antibiotika, men kan hæmmes med specielle metabolitter eller antivirale midler.

35

- Et ofte brugt kommersIELT tilgængeligt medikament til terapeutisk behandling af herpes simplex er acyclovir (f.eks. Zovirax™, Glaxo-Wellcome, Inc.), som er en nucleosidanalog, som virker ved at selektivt at inhibere syntesen af viralt DNA. Acyclovir phosphoryleres af det virale thymidinkinase, og kan som triphosphatacyclovir inhibere DNA polymerase og derved dannelsen af viralt DNA (Infomed Drug Guide, Informed-Verlags AG, Germany 1996).
- 10 Profylaktisk behandling med oralt acyclovir har kun en ringe virkning på tilbagevendende infektioner, men er den foretrukne behandling til genital herpesinfektion.

Ved behandling af herpesudbrud omkring munden og første udbrud af genital herpes foretrækkes lokal handling med salve.

Til behandling af forskellige typer herpesinfektioner findes et antal alternative kemiske formuleringer. Som eksempler på sådanne kan nævnes famciclovir (Famvir™, SmithKline Beecham) til behandling af især herpes zoster, valacyclovir.HCl (Valtrex™, Glaxo-Wellcome, Inc.) til behandling af især herpes simplex, BV-araU (Sorivudin™, Bristol Myers Squibb) til behandling af især herpes zoster og Foscarnet (Foscavir™, Astra Pharmaceuticals) til behandling af flere forskellige typer herpes.

Disse sidstnævnte medikamenter er alle nye antivirale medikamenter til oral behandling af tilbagevendende episoder af herpes hos især immunokompetente mennesker. Enkelte af disse medikamenter findes også i form af salve, men som følge af deres funktionelle virkemåde er behandling med både tabletter og salve langvarig og synes derfor ofte resultatløs. Kendte medikamenter er tillige dyre for patienten at anvende og bliver derfor først taget i brug på et så sent udviklingstrin i

sygdomsforløbet, at medikamenterne ikke effektivt kan stoppe sygdommens fortsatte udvikling.

Når et udbrud af f.eks. herpes omkring munden behandles lokalt
5 med acyclovirsalve, efterlades patienten med en fedtet, synlig
salveafsætning på det inficerede område. Påsmøringen skal
gentages ofte, og patientens ydre skæmmes i en sådan grad af
salvepletten, at patienten i mange tilfælde hæmmes i sit
arbejde, hvor et præsentabelt ydre ofte er en forudsætning.

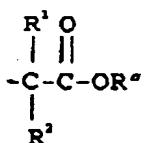
10 Kondylomer kan behandles lokalt med cryoterapi og andre former
for fysisk påvirkning. Disse behandlinger er ofte ubehagelige
og ledsaget af smerte. Oral eller parenteral behandling med
15 f.eks. interferon er også kendt, men er ofte ledsaget af
komplikationer i form af feber, myalgi og hovedpine, og
omkostningerne ved disse behandlingsformer er i sig selv
prohibitiv.

Der eksisterer derfor et hidtil udækket behov for et billigt
20 medikament til profylaktisk og terapeutisk behandling af
virusinfektioner i huden og slimhinden.

Formålet med opfindelsen er at anvise et medikament af den
indledningsvis nævnte art, der hurtigere, billigere og uden
25 kosmetiske gener for patienten kan forebygge, hindre og
behandle udbrud af virusinfektioner i humant dermatest og
humant mucøst væv.

Det nye og særegne hvormed dette opnås ifølge den foreliggende
30 opfindelse består i, at der til at fremstille medikamentet
anvendes en cyanoacrylat med den generelle monomerformel I,
hvor R foretrakket er valgt fra gruppen af
alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer,
cykloalkyler med 5 til 10 carbonatomer,
35 phenyl,
2-etoxyethyl,

3-metoxybutyl,
 arener eller alkylsubstituerede arener
 eller en substituent
 med formlen II:



5

hvor i

R¹ og R² er valgt uafhængig af hinanden fra gruppen bestående af hydrogen, methyl, ethyl, propyl eller butyl, og

10 R^a er valgt fra gruppen bestående af alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer, cykloalkyler med 3 til 10 carbonatomer,
 eller R^a er valgt fra gruppen bestående af phenyl, benzyl, methylbenzyl, phenylethyl eller halogensubstituerede eller
 15 alkylsubstituerede forbindelser af disse.

Sådanne cyanoacrylatforbindelser og sammensætninger indeholdende forskellige af de nævnte cyanoacrylatforbindelser har ikke tidligere været anvendt til hverken profylaktisk eller terapeutisk behandling af virusinfektioner i hud eller slimhinder.

25 Opfinderen af den foreliggende opfindelse har nu gjort den enestående opdagelse at påføring af et flydende cyanoacrylat-adhesiv til et hud og/eller slimhindeområde, der er inficeret med vira, hæmmer eller hindrer virusinfektionen i at manifestere sig klinisk.

30 Særlig foretrukket er anvendelsen til fremstilling af et medikament til profylaktisk eller terapeutisk behandling af

virustyper valgt fra gruppen bestående af herpes simplex 1, herpes simplex 2, herpes zoster eller papillomavirus.

Kapillærvirkningen fra det flydende cyanoacrylat betyder at
5 væsken kan trænge ind i alle hudens eller slimhindens kaviteter, og således lægge en fuldstændig tætsluttende hinde over det inficerede legomsområde.

Opfinderen har tillige opdaget, at i de tilfælde hvor en
10 herpesinfektion har nået et udviklingstrin, der symptomatisk er kendetegnet ved væskefyldte blærer i et hud og/eller slimhindeområde, kan påføring af en lille mængde cyanoacrylat på en sådan blære stoppe udviklingen af infektionen. Væsken i blæren benyttes af cyanoacrylaten til at initiere
15 polymeriseringen, og som følge af den dannede polymerhinde kan eventuel yderligere virusholdig væske i blæren indkapsles således, at spredningen til større hud- eller slimhindeområder nemt kan forhindres.

20 I de tilfælde hvor blæren er bristet og sårannelsen allerede er begyndt, kan sårskorpen, allerede inden den tørre ind, nemt fjernes ved på tilsvarende måde som nævnt ovenfor for en blære, at påsmøre en lille mængde cyanoacrylat henover sårskorpen, hvis fugtindhold bevirket, at polymeriseringen hurtigt
25 forløber.

Cyanoacrylaten hænger efter polymeriseringen solidt fast i sårskorpen, som efterfølgende nemt og smertefrit kan trækkes af
30 det inficerede område. På denne måde kan grimme og skræmmende sårskorper hurtigt fjernes, og risikoen for bakteriel kontaminering af det virusinficerede område hindres nemt ved at pålægge en ny cyanoacrylathinde, der tillige fordelagtigt hæmmer eller stopper virusen i fortsat at udvikle sig.
35 Virusinfektionens symptomer er helt forsvundet i løbet af ca. 1-4 dage.

Når medikamentet anvendes til behandling af kondylomer og vorter bliver disse indkapslet i cyanoacrylatpolymerhinden, og hele eller i hvert fald dele af kondylomer eller vorter kan fjernes på tilsvarende måde som sårskorperne nævnt ovenfor. Ved 5 at gentage behandlingen kan kondylomer eller vorten helt forsvinde.

- Ved anvendelsen af cyanoacrylat ifølge den foreliggende opfindelse kan udbrud af virusinfektioner i huden og slimhinden 10 nemt forhindres i at manifestere sig synligt, og anvendelsen af cyanoacrylat til profylaktisk og terapeutisk behandling af sådanne virusinfektioner udgør et nyt og billigt alternativ til kendte antivirale medikamenter.
- 15 En lang række af de ovenfor nævnte i og for sig kendte forskellige substituenter R, R', R² og R³ kan anvendes, og de alle kan indgå i en cyanoacrylatpolymer.

Medikamentet kan fremstilles ved at anvende en enkelt 20 cyanoacrylatforbindelse eller medikamentet kan omfatte en kombination af cyanoacrylater, hvor valgfrit R, R', R² og R³ kan være ens eller forskellige.

Foretrukket anvendes en simpel og billig ethylcyanoacrylat-forbindelse til fremstilling af et medikament til profylaktisk eller terapeutisk behandling af virusinfektioner i humant dermatoft væv eller humant mucöst væv.

- En sådan billig flydende ethylcyanoacrylatforbindelse er f.eks. 30 kommersielt tilgængelig fra Loctite European Group, Arabella-strasse 17, D-81925 Munich, Germany, under betegnelsen LOCTITE 411. Ethylcyanoacrylat af denne type sælges til at sammenklæbe f.eks. plastdele til medicinsk udstyr.
- 35 Cyanoacrylatforbindelser har tidligere været anvendt til at sammenlime sår, og der er derfor ingen sundhedsmæssig risiko

ved brugen af cyanoacrylatforbindelser til denne nye anvendelse.

Fordelagtigt kan medikamentet yderligere omfatte et eller flere
5 additiver.

Et stabiliseringstmiddel, der kan forhindre at medikamentet polymeriserer spontant under opbevaring kan forlænge holdbarheden af medikamentet. Stabiliseringsmidler med et pH
10 lig med eller under 7, og som kan neutraliseres ved kontakt med fugt, er særlig foretrukket.

I nogle tilfælde kan det tillige være fordelagtigt at tilsætte et middel såsom en alkan, en keton eller en alkohol med C1-C10,
15 der kan accelerere polymeriseringsreaktionen således, at dannelsen af polymerhinden kan forløbe til ende i løbet af blot få sekunder.

LOCTITE 411 indeholder både et stabiliseringstmiddel og et
20 middel til at accelerere polymeriseringsreaktionen.

Medikamentet kan til nogle anvendelser fordelagtigt indeholde et farvestof, og især når medikamentet anvendes til at behandle kondylomer og vorter, er det en fordel, at cyanoacrylat-
25 polymerhinden nemt kan lokaliseres med det blotte øje, således at patienten nemmere kan sikre sig, at de relevante områder er tilstrækkeligt dækket og hinden nemmere kan genfindes, når den skal fjernes.

30 Medikamentet indeholdende cyanoacrylatforbindelsen kan enten være flydende eller være i form af en gel. De gelerende egenskaber kan tilvejebringes ved f.eks. at lade monomererne delvist polymerisere til f.eks. di- eller trimerer, for på denne måde at gøre medikamentet mere viskøst, og derved mere
35 egnet til at lægge sig tæt over især kondylomer og vorter.

10

Medikamentet er et attraktivt alternativ til eksisterende medikamenter, da det er simpelt at anvende, behandlingen er kortvarig og polymerhinden nærmest er usynlig, og derfor ikke skæmmer patientens udseende.

5

Den foreliggende opfindelse vil bliver yderligere beskrevet under henvisning til de efterfølgende eksempler hvor tre patientgrupper med forskellige udviklingstrin af HSV-I infektion omkring munden blev behandlet med ethylcyanoacrylat 10 (LOCTITE 411, Henkel Loctite Adhesive Ltd.). De inficerede områder blev påført ca. 1/3 dråbe flydende ethylcyanoacrylat ved hjælp af en tandstikker og polymeriseringen blev tilladt at forløbe.

15

Eksempel I

Patientgruppe 1 bestod af tre patienter, uden synlige symptomer. Gruppen blev behandlet profylaktisk som nævnt ovenfor for latent HSV-I infektion, idet udtalt prikken og kløen i slimhinden ved læben gav anledning til behandlingen.

20

Ethylcyanoacrylhinden blev fjernet efter behandling natten over, og ingen patienter i Patientgruppe 1 udviklede synlige blærer eller sår.

25

Eksempel II

Patientgruppe 2 bestod af 2 patienter, med synlige blærer i mundvigen som følge af infektion med HSV-I. Gruppen blev behandlet indledningsvis i 3 timer, hvorefter ethylcyanoacrylhinden med indhold af virus og væv blev fjernet. 30 Behandlingen gentoges i 2 gange 24 timer, hvorefter hindten blev fjernet. Der var ingen synlige spor efter udbruddet og begge patienter var symptomfri uden ardbannelser.

Eksempel III

35 Patientgruppe 3 bestod af 4 patienter, som alle havde store væskende sårskorper i et stort område omkring munden. Gruppen

11

blev behandlet ved indledningsvis at påføre flydende ethylcyanoacrylat, som tillodes at polymerisere. Polymerhinden med fasthængende sårskorpe blev fjernes umiddelbart efter polymeriseringen, og behandlingen gentaget i 4 gange 24 timer.

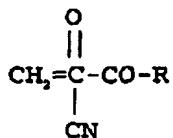
- 5 Herefter havde tre patienter ingen symptomer eller ardannelser. Den fjerde patient blev behandlet i yderligere 24 timer og havde efterfølgende ingen symptomer eller ardannelser.

12

Krav

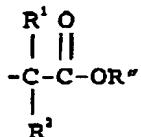
1. Anvendelsen af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:

5



- 10 til fremstilling af et medikament til profylaktisk eller terapeutisk behandling af virusinfektioner i humant dermatøst væv eller humant mucøst væv, hvori R foretrukket er valgt fra gruppen af
 alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer,
 15 cykloalkyler med 5 til 10 carbonatomer,
 phenyl,
 2-etoxyethyl,
 3-methoxybutyl,
 arener eller alkylsubstituerede arener
 20 eller en substituent
 med formlen II:

25



hvori

- R' og R² er valgt uafhængig af hinanden fra gruppen bestående af hydrogen, methyl, ethyl, propyl eller butyl,
 30 og
 R'' er valgt fra gruppen bestående af alkyler eller alkenyler med 1 til 10 carbonatomer, cykloalkyler med 3 til 10 carbonatomer,
 35 eller R'' er valgt fra gruppen bestående af phenyl, benzyl, methylbenzyl, phenylethyl eller halogensubstituerede eller alkylsubstituerede forbindelser af disse.

13

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori medikamentet omfatter en kombination af cyanoacrylater, hvor R er forskellig.
3. Anvendelse ifølge krav 1 eller, hvor R er ethyl.
- 5 4. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori virusinfektionen er forårsaget af en virustype valgt fra gruppen bestående af herpes simplex 1, herpes simplex 2, herpes zoster eller papillomavirus.
- 10 5. Anvendelse ifølge krav 1 - 4, hvori den mindst ene cyanoacrylatmonomer polymeriserer ved kontakt med humant fugtigt dermatøst væv eller humant fugtigt mucosa.
- 15 6. Anvendelse ifølge krav 1 - 5, hvori medikamentet yderligere omfatter et eller flere additiver valgt fra gruppen bestående af stabiliseringsmidler til at forhindre at medikamentet polymeriserer spontant under opbevaring, midler til at accelerere polymeriseringsreaktion eller et neutralt farvestof.
- 20 7. Anvendelse ifølge krav 6, hvori stabiliseringsmidlet har et pH lig med eller mindre end 7 og neutraliseres ved kontakt med fugt.
- 25 8. Anvendelse ifølge krav 6, hvori midlet til at accelerere polymeriseringsreaktionen er en alkan, en keton eller en alkohol med C1-C10.
- 30 9. Anvendelse ifølge krav 1-8, hvori medikamentet er flydende.
10. Anvendelse ifølge krav 1-8, hvori medikamentet er en gel.

16 JAN. 2001

PVS

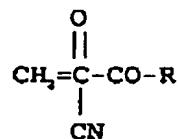
14

Medikament til behandling af virusinfektioner i humant dermatest eller mucost væv.

5 Sammendrag

En ny anvendelse af mindst én cyanoacrylat med den generelle monomerformel I:

10



15 til fremstilling af et medikament til profylaktisk eller terapeutisk behandling af virusinfektioner i humant dermatøst væv eller humant mucost væv. Medikamentet er foretrukket anvendt til behandling af herpesinfektioner og kondylomer.